Aus dem
pharmakologischen Institut der Universität Göttingen.

# Untersuchungen über die Abhängigkeit der Giftwirkungen vom physikalisch-chemischen Zustand der Zellen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde

einer hohen medizinischen Fakultät der
Georg August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**KONRAD BAADE**
approb. Zahnarzt.

Göttingen 1926.
Druck der Dieterichschen Universitäts-Buchdruckerei
(W. Fr. Kaestner).

Referent: Privatdozent Dr. H. Handovsky.
Korreferent: Prof. W. Heubner.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

## I.

Von Handovsky wurde des öfteren darauf hingewiesen, daß die Wirkung von Giften und Heilmitteln sowohl der Qualität als auch der Quantität nach von dem Zustand abhängig ist, in dem sich die Zellen und Gewebe in dem Momente befinden, in welchem die Wirkung auf sie ausgeübt wird. Die bisherigen Untersuchungen beschäftigen sich zum allergrößten Teil mit allgemeinen Zellwirkungen, also solchen, die man in allen Zellen beobachten kann, z. B. Narkose, Reizwirkung, Ätzwirkung und dergl.

Davon ausgehend, daß auch elektive Zellwirkungen, also solche die man nur an bestimmten Zellen (Nerven-Muskelzellen und dergl.) erzielen kann, letzten Endes auf einer Veränderung des physikalisch-chemischen Zustandes der Zellen beruhen müssen, sollte ich im Folgenden untersuchen, wie die Wirkung solcher Substanzen vom physikalisch-chemischen Zustand der Zellen abhängig ist.

Ich untersuchte folgende Substanzen:

Nikotinum tartaricum, Histaminum hydrochloricum, Pilocarpinum hydrochloricum, Pilocarpinum nitricum, Cocainum hydrochloricum, Novocainum, Urethanum, Morphinum hydrochloricum, Morphinum sulfuricum, Veratrinum aceticum, Strophantinum, Strychninum nitricum, Coffeinum, Phenolum, Atropinum sulfuricum, Äther, Alkohol, Chloroformium.

Als Zellmaterial verwendeten wir rote Blutkörperchen (im folgenden Bl. bezeichnet), die man am leichtesten in

einen bestimmten kontrollierbaren physikalisch-chemischen Zustand bringen kann. Als Maß für den letzteren diente uns die Hypotonieresistenz der Bl.; eine Herabsetzung der letzteren fassen wir als Auflockerung, eine Erhöhung der Resistenz als eine Verfestigung der kolloiden Struktur der Bl. in dem von Handovsky wiederholt geäußerten Sinne auf.

Unsere Methodik war folgende: Frisch aufgefangenes Rinderblut wurde defibriniert, koliert, 20 Min. zentrifugiert und dreimal je 10 Min. gewaschen. Die benutzte Zentrifuge lief mit etwa 3000 Touren. Der so gewonnene Blutkörperchenbrei wurde mittels physiologischer Kochsalzlösung bezw. Ringerscher Lösung bezw. eines Phosphatgemisches, dessen Zusammensetzung später besprochen wird, zu einer 5 %igen Suspension aufgefüllt. Zu je 10 ccm dieser Suspension wurden verschiedene Mengen der im gleichen Medium gelösten Gifte zugesetzt, dann wurde auf 20 ccm aufgefüllt, sodaß eine 2,5 %ige Suspension resultierte. Nachdem diese Mischungen 2 Std. im Brutschrank bei 39° belassen waren, wurde, soweit keine Haemolyse eingetreten war, diese in Reihenversuchen durch Zusatz von doppelt destilliertem und aufgekochtem Wasser herbeigeführt (vgl. unten). Hierzu wurden in eine Reihe von Reagenzgläsern aus Jenaer Glas z. B. 2,5; 2,6; 2,7 usw. ccm der Blutkörperchensuspension abgemessen und mit dem destillierten Wasser auf 5 ccm aufgefüllt. Die Haemolyse trat nun entweder sofort auf, oder der Inhalt der Gläser blieb längere Zeit undurchsichtig. Da sich zeigte, daß sich das nach 15 Min. gefundene Resultat auch nach längerer Beobachtungszeit nicht mehr merklich änderte, wurde die Beobachtung nach 15 Min. als endgültiges Resultat betrachtet und verzeichnet. Bei allen Resistenzbestimmungen gelang es eine ausgeprägt scharfe Resistenzgrenze festzustellen; sie wird im Folgenden in Normalitäten der Kochsalzlösungen ausgedrückt, bei denen Haemolyse auftrat. Es stellte sich bald heraus, daß die Resistenz der Bl.

der verschiedenen Blute besonders in physiologischer Kochsalzlösung stark schwankte, obwohl die angeführte Methodik streng innegehalten war. Um einen Vergleich der Versuche der verschiedenen Blutproben zu ermöglichen, wurde bei jedem Versuch auch die Resistenz der normalen Bl. untersucht; die bei Giftzusatz gefundenen Resistenzänderungen wurden dann auf die durchschnittliche Resistenz der Kochsalz Bl. ohne Giftzusatz umgerechnet und in der betreffenden Kochsalznormalität ausgedrückt.

Da wir nicht nur eine Eigenschaft der roten Blutkörperchen untersuchen wollen, haben wir auch ihr Volumen unter den gleichen Bedingungen wie die Resistenz bestimmt; das Volumen der Bl. wurde ja wiederholt als Charakteristikum ihres physikalisch-chemischen Zustandes herangezogen. Zu den Volumenbestimmungen wurden 4 gut übereinstimmende, im Institut bereits kontrollierte, Conohaematokritröhrchen nach Hamburger verwendet, deren etwa 0,04 ccm fassende Kapillare in 100 Teile geteilt war. In 2 Röhrchen wurde je 1 ccm 2,5 % Bl. Suspension ohne Giftzusatz in die beiden anderen je 1 ccm derselben Suspension mit Giftzusatz hineinpipettiert, nachdem auch diese Suspensionen 2 Std. im Brutschrank bei 39° gewesen waren. Die benutzte Zentrifuge lief ebenfalls mit 3000 Touren. Die erste Ablesung erfolgte nach 30 Min., die folgenden nach je 15 Min.; war nach Verlauf von 15 Min. keine Änderung des Volumens mehr eingetreten, so wurde diese Ablesung als endgültiges Resultat betrachtet. Das Volumen von 1 ccm Suspension schwankte bei den verschiedenen Blutproben sehr; es betrug 13—22 Teilstriche. Da man mit der Lupe 0,25 Teilstriche gut abschätzen kann, haben wir es mit ± 2 % Fehlern zu tun; um die Volumina der Blutkörperchen der verschiedenen Blutproben miteinander vergleichen zu können, wurde das jedesmalige Volumen der Bl. ohne Giftzusatz = 100 ± 2 gesetzt und die bei Giftzusatz gefundenen Volumenänderungen darauf bezogen.

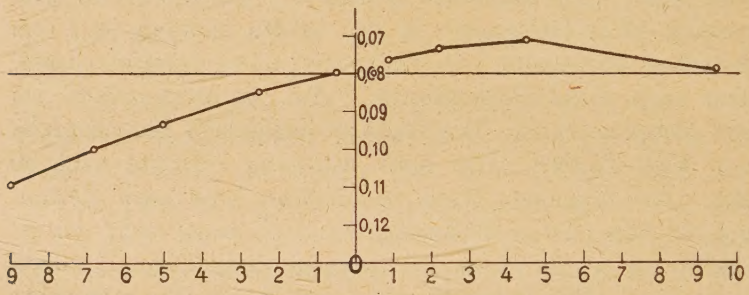
II.

Da die Gifte zum großen Teil als Salze vorlagen, war die Möglichkeit von Reaktionseinflüssen von vorneherein gegeben. Es mußte daher der Einfluß der H- und OH-Ionen nochmals überprüft werden. Die durch Zusatz von HCl und Na OH zu Kochsalz Bl. hervorgerufenen Resistenz- und Volumenänderungen gehen aus Tabelle I hervor und sind in Kurve I graphisch dargestellt.

*Tabelle I.*

| HCl | Resistenz | Na OH | Resistenz | pH |
|---|---|---|---|---|
| 0,00005 n | 0,081 mol | 0,000047 | 0,081 mol | |
| 0,00025 | 0,084 | 0,0000945 | 0,078 | |
| 0,0005 | 0,093 | 0,000236 | 0,075 | |
| 0,001 | 0,014 | 0,00047 | 0,072 | 10,6 |
| 0,005 | 0,15 | 0,000945 | 0,081 | |
| | | 0,0047 | 0,15 | |

*Kurve I.*




Die bei HCl und Na OH angegebenen Konzentrationen sind die im Gemisch vorhandenen Gesamtkonzentrationen, wenn keine Bindung stattfinden würde. Nach HCl-Zusatz tritt also von 0.00025 n an eine zunehmende Herabsetzung der Resistenz ein, bis es bei 0,005 n im Brutschrank innerhalb 2 Std. zur Spontanhaemolyse kommt. Na OH-Zusatz erhöht bis zu 0,00047 n (pH = 10,6) steigend die Resistenz, worauf bei weiterer Erhöhung der Alkaleszenz ein

weiterer Abfall bis zur Spontanhaemolyse erfolgt, die ebenfalls bei 0,0047 n erreicht wird. Jodlbauer und Haffner haben Spontanhaemolyse erst bei 0,008 n NaOH und bei 0,01 n HCl gefunden, doch waren die Blutkörperchen in einer Mischung von NaCl und Phosphat aufgeschwemmt und bei Zimmertemperatur behandelt.

Auch die Volumänderungen durch H und OH haben wir einer Überprüfung unterzogen, deren Resultate in Tabelle II zusammengestellt sind.

*Tabelle II.*

| | HCl | | | |
|---|---|---|---|---|
| Konzentration | 0,00000025 n | 0,0000005 n | 0,0005 n | 0,001 n |
| Volumen | 105 | 105 | 110 | 115 |
| | NaOH | | | |
| Konzentration | 0,00000023 n | 0,00000047 n | 0,0000094 n | 0,00023 n |
| Volumen | 93,3 | 93,3 | 90 | 86,7 |

Auf Änderung der H-ionenkonzentration durch Zusatz von HCl bezw. NaOH reagieren also die Volumina noch stärker als die Resistenz. Denn bei Konzentrationen von 0,0000005 n HCl fanden wir noch keine Resistenzänderungen, aber das Volumen ist um 5 % erhöht. 0,00000047 n NaOH ändern an der Resistenz der Bl. nichts, ihr Volumen ist aber um 6,7 % vermindert; freilich können wir in dieser Nähe des Neutralpunktes den Einfluß der $CO_2$ nicht richtig abschätzen. Ege gibt als Resultate seiner Versuche folgende Volumenänderungen nach HCl bezw. NaOH-Zusatz an. (Tabelle III.)

*Tabelle III.*

| | HCl | | | NaOH | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Konzentration | 0,0008 n | 0,0016 n | 0,004 n | 0,0004 n | 0,0008 n | 0,004 n |
| Volumen | 109 | 116 | 116 | 93 | 90 | 88 |

Aus dem Vergleich beider Tabellen ersehen wir, daß Ege nur wesentlich höhere Konzentrationen untersucht hat und daß in diesen die Übereinstimmung besonders auf der sauren Seite recht gut ist. Die vorhandenen Abweichungen sind wohl in der Verschiedenheit der Methodik begründet, da Eges Studien an einer 4 %igen und unsere an einer 2,5 %igen Bl.-Suspension gemacht wurden.

Um die durch Reaktionsänderungen infolge des Zusatzes der dissoziierten Gifte bedingten Resistenzänderung berücksichtigen zu können, haben wir immer die Reaktion der zugesetzten Giftlösung an einer stets frisch bereiteten „Sörensen“ Reihe bei 37° und bei 20° geprüft. Als Indikator diente Neutralrot. Die ermittelten pH-Werte der einzelnen Giftlösungen in den verschiedenen Medien werden in der Einzelbesprechung der Gifte jedesmal erwähnt werden.

III.

Es bestand auch die Möglichkeit, daß durch den Zusatz der Gifte in dem Gemisch eine Hypertonie entsteht. Auch dieser Einfluß mußte daher untersucht werden. Zu diesem Zwecke wurden Resistenz- und Volumbestimmungen mit äquinormalen Konzentrationen der den Alkaloidsalzen entsprechenden Natriumsalze (NaCl, $Na_2SO_4$, $NaNO_3$, Natr.acet und Natr.tartar) ausgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle IV (Resistenzbestimmungen in hypertonischen Lösungen), V (Resistenzbestimmungen in isotonischen Lösungen) und VI (Volumina) zusammengestellt sind. Bei den

Versuchen, die Tab. IV zugrunde liegen, waren die Salze in physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst, die Gesamtsalzkonzentrationen, die im Kopf der Tabelle angeführt sind, sind also hypertonisch; bei den Versuchen für Tabelle V wurden die Salze in destilliertem Wasser gelöst, die Gesamtmischung wurde so gemacht, daß die Gesamtkonzentration isotonisch blieb; der Kopf enthält die Konzentration der fremden Salze.

*Tabelle IV*).*

| Gesamt-Salz-Konzentrationen | 0,1505 n | 0,155 n | 0,1625 n | 0,175 n |
|---|---|---|---|---|
| NaCl | 0,081 | 0,081 | 0,0845 | 0,0875 |
| $Na_2SO_4$ | 0,081 | 0,081 | 0,0845 | 0,0875 |
| $NaNO_3$ | 0,081 | 0,081 | 0,0845 | 0,0875 |
| Na acet. | 0,081 | 0,081 | 0,0845 | 0,0875 |
| Na tartar. | 0,081 | | | |

*Tabelle V.*

| Konzentr. des fremden Salzes | 0,0015 n | 0,015 n | 0,0375 n | 0,075 n |
|---|---|---|---|---|
| $Na_2SO_4$ | 0,081 | 0,081 | 0,081 | 0,081 |
| $NaNO_3$ | 0,081 | 0,081 | 0,081 | 0,081 |
| Na acet. | 0,081 | 0,081 | 0,081 | 0,081 |
| Na tartar. | 0,081 | 0,0765 | 0,066 | 0,054 |

*Tabelle VI.*

| Salzkonz. | 0,15 n NaCl + 0,025 n | 0,1125 n NaCl + 0,0375 n | 0,075 n NaCl + 0,075 n |
|---|---|---|---|
| NaCl | 95,5 | — | — |
| $Na_2SO_4$ | 95,5 | — | 100 |
| $NaNO_3$ | 95,5 | — | 100 |
| Na acet. | 95,5 | — | 100 |
| Na tartar. | 92,5 | 90,0 | 85,0 |

*) In dieser Tabelle ist die Resistenz nicht durch Kochsalz-, sondern durch Gesamtsalzkonzentration ausgedrückt.

Mit Ausnahme von Natr.tartar, das wohl stark hydrolytisch gespalten ist, geben also alle genannten Salze von 0,0125 n an, also bei 10 % Hypertonie eine völlig gleichmäßige Resistenz- und Volumabnahme. Daß es sich hierbei lediglich um eine Hypertoniewirkung handelt, geht aus den Versuchen von Tabelle V hervor, bei denen sich zeigte, daß innerhalb der gewählten Konzentrationen die Art der Salze für die Resistenz und das Volumen gleichgültig sind, sofern nur die Lösungen äquinormal bleiben.

## IV.

Um bei den Giftversuchen a priori von verschieden resistenten Blutkörperchen ausgehen zu können, haben wir die Versuche in 0,9 %iger Kochsalzlösung, Ringerscher Lösung und einem isotonischen neutralen ca. $\frac{m}{6}$ Phosphatgemisch gemacht.

Die Zusammensetzung der Ringerschen Lösung war: NaCl 0,9 %; KCl 0,02 %; $CaCl_2$ 0,02 %; $NaHCO_3$ 0,01 %.

Die des Phosphatgemisches:

700 ccm sek. Naphosph. $\frac{m}{3}$ = 41,5 g $Na_2HPO_4$ + 2 aqu. Sörensen,

300 ccm prim. „ $\frac{m}{3}$ = 13,8 g $NaH_2PO_4$ + 1 aqu. Sörensen,

1200 ccm aq. dest.

Zunächst galt es Aufschluß über die Hypotonieresistenz der Bl. in diesen Medien zu gewinnen.

Die Resistenzwerte der normalen Bl. liegen in:

| | | | |
|---|---|---|---|
| NaCl 0,9 % | zwischen 0,087 u. 0,075 m; | durchschn.: | 0,081 m, |
| Ringer | „ 0,072 „ 0,066 m; | „ | 0,069 m, |
| Phosphat | „ 0,054 „ 0,051 m; | „ | 0,051 m. |

Beim Phosphat wurde 0,051 m als Mittelwert genommen, da die überwiegende Mehrzahl der Versuche 0,051 m als Resistenzgrenze ergab.

Die Ringer-Bl. haben also eine höhere Resistenz als die Kochsalz-Bl. und die Phosphat-Bl. eine noch höhere als die Ringer-Bl. Mond gibt folgende Resistenzwerte für Kochsalz-Bl. an: bei saurer Reaktion 0,1 n, im Neutralpunkt 0,083 n und im alkalischen 0,063 n. Es scheint uns aber, daß der Reaktion nicht die ausschlaggebende Bedeutung zukommt, die ihr von Haffner, Mond u. a. für die Resistenz der Blutkörperchen zukommt, da ja die Resistenzgrenze im neutralen Phosphatgemisch wesentlich tiefer liegt als in der Ringer Lösung; es gibt also Faktoren, die einen bedeutenderen Einfluß auf die Resistenz der Bl. besitzen.

Für die Ringerlösung haben wir das näher analysiert; zu diesem Zwecke haben wir die Resistenz der 2,5 % Bl.-Suspension in folgenden Medien bestimmt:

| | |
|---|---|
| $NaCl$ | 0,081 mol. |
| $NaCl + KCl$ | 0,081 |
| $NaCl + CaCl_2$ | 0,081 |
| $NaCl + NaHCO_3$ | 0,075 |
| $NaCl + KCl + CaCl_2$ | 0,078 ! |
| $NaCl + KCl + NaHCO_3$ | 0,075 |
| Ringer | 0,072. |

Den größten Teil an der resistenzverstärkenden Wirkung der Ringerschen Lösung hat also $NaHCO_3$. $KCl$ und $CaCl_2$ haben jedes für sich keine Wirkung, wohl aber die Kombination beider. Die volle Resistenzhöhe der Ringer Bl. wird auch noch nicht durch die Kombination $NaCl + KCl + NaHCO_3$ erreicht, es gehört dazu eben die vollständige Säugerringerzusammensetzung:

$$NaCl + NaHCO_3 + (KCl + CaCl_2).$$

Um Aufschluß über die Wirkungsanteile von $NaCl$, Ringer und Phosphat in Mischungen derselben zu gewinnen, wurde die Resistenz in folgenden Mischungen bestimmt, die in Tabelle VII und in Kurve II zusammengestellt sind.

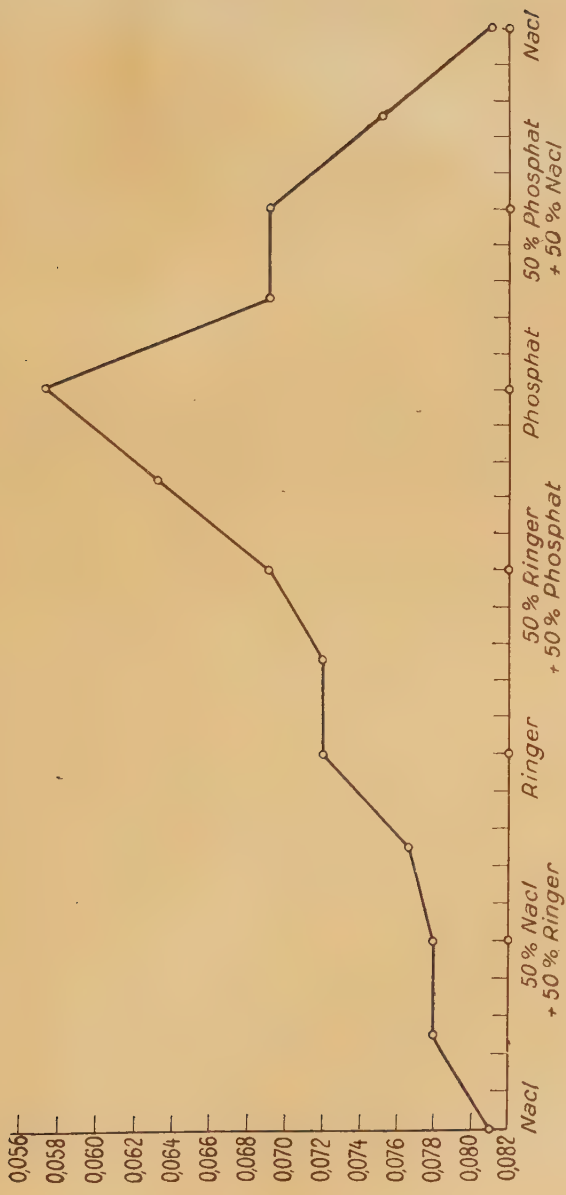
*Tabelle VII.*

| | |
|---|---|
| Na Cl | 0,081 mol |
| 75 % Na Cl + 25 % Ringer | 0,078 |
| 50 % „ + 50 % „ | 0,078 |
| 25 % „ + 75 % „ | 0,0765 |
| Ringer | 0,072 |
| 75 % Ringer + 25 % Phosphat | 0,072 |
| 50 % „ + 50 % „ | 0,069 |
| 25 % „ + 75 % „ | 0,063 |
| Phosphat | 0,057 |
| 75 % Phosphat + 25 % Na Cl | 0,069 |
| 50 % „ + 50 % „ | 0,069 |
| 25 % „ + 75 % „ | 0,075 |
| Na Cl | 0,081. |

Wie aus nebenstehender Kurve ersichtlich, steigt die Resistenz vom Kochsalz über die Kochsalz-Ringermischungen, Ringer und Ringer-Phosphatmischungen ziemlich gleichmäßig zum Phosphat an, um dann über die Phosphat-Kochsalzmischungen ebenso wieder zum Kochsalz abzufallen.

Auch bei den Volumbestimmungen fanden wir in allen Suspensionsmedien, wie oben erwähnt, ziemlich starke Schwankungen, besonders stark wieder im Kochsalz. Die Kochsalz-Bl. ohne Giftzusatz in 1 ccm einer 2,5 %igen Suspension hatten Volumina von 0,0052—0,0088 ccm, die Ringer-Bl. von 0,0052—0,008 ccm und die im Phosphat von 0,0044—0,0056 ccm. Über die Fehlergrenzen wurde oben (S. 5—6) bereits gesprochen; es können also die Volumänderungen bezogen auf das Volumen der jedesmaligen Kontrollsuspension ohne Giftzusatz = 100 als zuverlässig betrachtet werden. Um den Unterschied der Volumina im Kochsalz, Ringer und Phosphat an derselben Blutprobe zu bestimmen, wurden am selben Tage und mit Blut von demselben Tier 2,5 % Suspensionen in diesen und in den bei der Bestimmung der Resistenzhöhe erwähnten Mischungen

*Kurve II.*


0,056
0,058
0,060
0,062
0,064
0,066
0,068
0,070
0,072
0,074
0,076
0,078
0,080
0,082
Nacl
50 % Nacl + 50 % Ringer
Ringer
50 % Ringer + 50 % Phosphat
Phosphat
50 % Phosphat + 50 % Nacl
Nacl

dieser drei hergestellt und ihre Volumina bestimmt. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle VIII zusammengefaßt:

*Tabelle VIII.*

| Suspensionsmedium | NaCl | 75 % NaCl 25 % Ringer | 50 % NaCl 50 % R. | 25 % NaCl 75 % R. | Ringer |
|---|---|---|---|---|---|
| Volumen | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Suspensionsmedium | Ringer | 75 % R. 25 % Ph. | 50 % R. 50 % Ph. | 25 % R. 75 % Ph. | Phosphat |
| Volumen | 100 | 100 | 92,3 | 88,5 | 84,6 |
| Suspensionsmedium | Phosphat | 75 % Ph. 25 % NaCl | 50 % Ph 50 % NaCl | 25 % Ph. 75 % NaCl | |
| Volumen | 84,6 | 92,3 | 92,3 | 100 | |

Setzen wir das in Kochsalz gefundene Volumen = 100 (vgl. oben), so finden wir keine Änderung des Volumens in Ringer oder den Ringer-Kochsalzmischungen. Erst die Mischung von Phosphat mit Kochsalz oder Ringer bedingt eine Volumherabsetzung und zwar von 50 % Phosph. an, gleichgültig — auch bezügl. der Größe des Ausschlages — ob die restlichen 50 % vom Kochsalz oder Ringer gestellt werden. Bei Steigerung des Phosphatanteils auf 75 % bleibt das Volumen der Phosphat-Kochsalzmischungen auf 92,3 stehen, während es in der Phosphat-Ringermischung auf 88,5 fällt. Das Volumen der Phosphat-Bl. liegt noch tiefer, nämlich bei 84,6.

Dabei ist die Einstellung eine sofortige; es kommt für die Resistenz der Bl. nicht darauf an, in welchem Medium sie gewaschen, sondern nur in welchem sie zur Zeit des Versuches suspendiert sind; dies gilt, wie aus der folgenden Tabelle IX hervorgeht, für Kochsalz und Ringerlösung; für alle Waschflüssigkeiten gilt das bekannt-

lich nicht, z. B. für Rohrzucker nicht immer (Handovsky, Laves).

*Tabelle IX.*

| | | | Resistenz |
|---|---|---|---|
| 1. | 2,5 % Suspension | gewaschen Na Cl aufgefüllt mit Na Cl | 0,081 mol |
| 2. | „ „ | gewaschen mit Na Cl aufgefüllt mit Ringer | 0,072 „ |
| 3. | „ „ | gewaschen mit Ringer aufgefüllt mit Ringer | 0,072 „ |

## V.

Wir sind also imstande Bl. dadurch, daß wir ihnen eine bestimmte Umgebung geben, in einen bestimmten physikalisch-chemischen Zustand zu bringen, den wir durch Hypotonieresistenz und Volumen charakterisieren können; außerdem haben wir in den Vorversuchen die bei dem Zusatze unserer Substanzen möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen der Alkaleszenzveränderungen und der Isotonieveränderungen kennen gelernt, sodaß wir sie in unseren eigentlichen Versuchen, die nunmehr beschrieben werden sollen, kritisch verwerten können.

Wir stellten also von den in der Einleitung angeführten Substanzen 0,1 n Lösungen in Kochsalz, Ringer, Phosphat her und verdünnten sie so lange bis sie zu gleichen Teilen mit der Bl.-Suspension gemischt eine Wirkung auf die Resistenz ergaben; die ausführlichen Protokolle sind am Schlusse unter VII zusammengefaßt. Mit fast allen Substanzen konnten wir in bestimmten Konzentrationen Erhöhung, in anderen Herabsetzung der Resistenz der Bl. beobachten. In der folgenden Tabelle X bedeuten die Zahlen die höchsten Konzentrationen (in Molen), die eine Erhöhung und die niedrigsten, die eine Herabsetzung der Resistenz bewirken, sodaß der Abstand der beiden die Breite der zwischen Resistenzerhöhung und -herabsetzung liegenden unwirksamen Zone darstellt. Die Übersicht über

das Verhalten der Phosphat-Bl wurde sehr unvollständig, da viele der untersuchten Stoffe als Phosphate garnicht oder nur wenig löslich sind.

Wir hatten ursprünglich die Absicht, die resistenzerhöhenden und herabsetzenden Konzentrationen jedes einzelnen Stoffes in einem für diesen charakteristischen Maß darzustellen, indem wir sie zu der hämolytischen Grenzkonzentration in Beziehung bringen wollten. Dieser Versuch scheiterte aber an der ungenügenden Löslichkeit der meisten verwendeten Substanzen; soweit sich die hämolytischen Grenzkonzentrationen feststellen ließen, werden sie bei den einzelnen Stoffen angeführt werden.

Die nebenstehende Tabelle X gibt also zunächst die oben besprochene Übersicht.

Im Folgenden sollen nun diejenigen Substanzen, die in ihrer Wirkung auf die Resistenz Ähnlichkeiten aufweisen, in Gruppen gefaßt und gemeinsam besprochen werden. Man könnte die verschiedenen Substanzen in Bezug auf ihre Wirkung auf die Resistenz nach verschiedenen Gesichtspunkten einteilen; zunächst solche, die in ganz niedrigen Konzentrationen $10^{-4}$ bis $10^{-5}$ resistenzherabsetzend wirken, solche die dies in höheren Konzentrationen $10^{-2}$ bis $10^{-3}$ tun und solche bei denen Konzentrationen von $10^{-1}$ notwendig sind. Dieses Einteilungsprinzip haben wir als das voraussetzungsloseste gewählt; man hätte auch z. B. das Verhältnis herabsetzende : erhöhende Konzentration oder in Kochsalz herabsetzende : in Ringer herabsetzende Konzentration u. a. als Einteilungsprinzip wählen können. Welchen Sinn die einzelnen Einteilungsprinzipien haben, müssen weitere Untersuchungen ergeben.

Zur ersten Gruppe gehören: Nikotin. tartar.; Histamin hydrochlor,; Pilokarpin nitr. und Pilokarpin hydrochlor. Sie ergaben in sehr geringen Konzentrationen eine schwache Resistenzerhöhung der Kochsalz-Bl., darauf folgt mit steigender Konzentration eine mehr oder weniger breite unwirksame Zone, die ihrerseits von einer sich steigernden

*Tabelle X.*

| Substanz | Herabsetzung d. Resistenz | | | Erhöhung der Resistenz | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | NaCl | Ringer | Phosph. | NaCl | Ringer | |
| *Nicotin tartar. | 0,00005 | 0,00005 | | 0,000005 | | |
| Histamin hydrochlor. | 0,00035 | | | 0,000035 | | |
| *Pilocarpin. nitr. | 0,00037 | | | 0,0000018 | | |
| Pilocarpin. hydrochlor. | 0,00041 | 0,00041 | 0,0205 | 0,00000205 | | |
| *Cocain. hydrachlor. | 0,0075 | 0,0075 | 0,0015 | 0,00015 | | |
| *Novocain | 0,0091 | 0,018 | 0,0091 | 0,00018 | | |
| *Urethan | 0,011 | 0,11 | 0,56 | 0,0056 | | |
| *Morphin. hydrochlor. | 0,0135 | 0,0067 | | 0,000266 | | |
| *Veratin. acet. | 0,004 | 0,004 | | 0,0016 | 0,0016 | |
| Strophantin | 0,0058 | 0,0058 | | 0,0029 | 0,0029 | |
| *Strychnin. nitr. | 0,0063 | 0.0063 | | 0,00063 | 0,0012 | |
| Coffein | | | | 0,078 | 0,078 | |
| Phenol | 0,037 | 0,037 | 0,037 | 0,026 | 0,0026 | |
| *Äther | 0,27 | | | | | |
| *Alkohol | 0,28 | | | | | |

Resistenzherabsetzung abgelöst wird. Im Ringer fällt die anfängliche Resistenzerhöhung fort, die Herabsetzung ist schwächer oder tritt erst in höheren Konzentrationen auf. Im Phosphat zeigt nur Pilokarpin hydrochlor. und auch

dieses nur kurz vor der hämolytischen Grenzkonzentration eine geringe Herabsetzung der Resistenz. Nikotin, das von allen untersuchten Giften in der niedrigsten Konzentration wirksam ist, nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als bei ihm, wie schon erwähnt, der Wirkungsanteil des Säurerestes zu berücksichtigen ist. Natrium tartaricum erhöht im Gegensatz zu allen anderen hier untersuchten Natriumsalzen auch in isotonischen Lösungen ganz beträchtlich die Resistenz. Doch beginnt auch diese Erhöhung erst in Konzentrationen, in denen Nikotin tartar. bereits erheblich herabsetzend wirkt. Die resistenzherabsetzende Wirkung des Nikotins muß also als bedeutend stärker angenommen werden, da ja im Nikotin tartar. erst die Resistenzerhöhung des antagonistisch wirkenden Säurerestes überwunden werden muß. Trotz dieser starken resistenzherabsetzenden Eigenschaften erhöht Nikotin tartar. in sehr geringer Konzentration, nämlich bei 0,000005 mol vorübergehend die Resistenz der Kochsalz-Bl. Bei der 10fachen Konzentration tritt dann schon die erste Herabsetzung ein und bei 0,002 mol wird Spontanhämolyse erreicht. Im Ringer fällt die anfängliche Erhöhung fort, die erste Herabsetzung beginnt bei derselben Konzentration wie im Kochsalz, ist aber schwächer; der Abfall zur Spontanhämolyse ist aber steiler, sodaß beide Kurven in demselben Punkt enden. In Phosphat ist Nikotin tartar. unlöslich.

Histamin erhöht schon bei 0,000035 n die Resistenz der Kochsalz-Bl., die darauf folgende unwirksame Zone ist schmal und der Abfall zur Spontanhämolyse, die bei 0,007 mol erreicht wird, ziemlich steil.

Pilokarpin hydrochlor. und Pilokarpin nitricum :
pH der 1 % Stammlösungen in :
Kochsalz : 6,5 Ringer : 6,5–7 Phosphat : 7–7,5.
Beim Pilokarpin verlaufen die Kurven der untersuchten Salze, beide mit einer sehr geringen Resistenzerhöhung bei 0,000002 mol beginnend, fast völlig parallel bis zu der

sehr bedeutenden Herabsetzung bei 0,02 mol. Das Verhältnis der erhöhenden zur herabsetzenden Konzentration ist sehr groß 1 : 200. Erst der Abstieg zur Spontanhämolyse, deren Grenze durch starke braune Flockung, die nach dem spektroskopischen Befund als Methämoglobin anzusprechen ist, allerdings etwas verwischt war, erfolgt beim Pil. nitr. erheblich schneller als beim salzsauren Salz. Ebenso verhält es sich zwischen den Wirkungskurven des Pil. hydrochlor. in Kochsalz und Ringer. Erst fast völlige Parallelität mit Ausnahme der anfänglichen Resistenzerhöhung, die in Ringer fortfällt, dann aber steilerer Verlauf im Ringer, sodaß die Spontanhämolyse in beiden Medien bei derselben Konzentration eintritt.

In der 2. Gruppe lassen sich Cocain hydrochlor., Novocain, Urethan und die beiden untersuchten Morphinsalze zusammenfassen. Die Wirkung dieser Gruppe ist fast dieselbe, wie die der 1., nur sind die zur Herabsetzung der Resistenz erforderlichen Konzentrationen erheblich größer. Die in den ebenfalls sehr niedrigen Anfangskonzentrationen vorhandene Erhöhung der Resistenz ist im Ringer ebenfalls nicht nachweisbar.

Cocain hydrochlor : pH der 1 %igen Stammlösungen in: Kochsalz : 6,5 Ringer : 7,0 Phosphat : 7—7,5 Novocain : Kochsalz : 6—7 Ringer : 7,0 Phosphat : 7—7,5.

Die Wirkungskurven von Cocain hydrochlor. und Novocain im Kochsalz verlaufen anfänglich völlig parallel. Bei 0,00015 bezw. 0,00018 liegt die erste Resistenzerhöhung, bei 0,007 bezw. 0,009 beginnt die Herabsetzung. Von nun an verläuft die Cocainkurve bedeutend steiler, sodaß hier Spontanhämolyse bei 0,15 mol erreicht wird, wozu vom Novocain die doppelte Konzentration erforderlich ist. Eine Sonderstellung gegenüber allen untersuchten Substanzen nehmen beide Gifte bezüglich ihrer Wirkung auf Phosphatblutkörperchen ein. Während diese sonst fast garnicht zu beeinflussen waren, ist hier die Wirkung ausgeprägter als im Kochsalz und im Ringer. Beim Cocain

beginnt die Herabsetzung ohne vorherige Erhöhung bereits bei 0,0015 n und übertrifft in den folgenden Konzentrationen beträchtlich die der Kochsalz-Bl. Die hämolytische Grenzkonzentration konnte leider nicht festgestellt werden, da das Phosphat nicht weiter löslich ist. Daß es sich hierbei um eine Wirkung der den Säurerest bildenden Cl-ionen handelt, ist unwahrscheinlich, da sich eine ähnliche Herabsetzung der Resistenz bei den anderen salzsauren Salzen (Morphin hydrochlor. und Pilokarpin hydrochlor.) nicht nachweisen ließ. Außerdem ist die Herabsetzung beim Cocain hydrochlor. viel zu groß, als daß sie durch die Cl-ionen hervorgerufen sein könnte, denn sie entspricht bei 0,0075 m der Herabsetzung, die beim Mischen von 75 % Phosphat und 25 % NaCl gefunden wurde, bei 0,015 m übertrifft sie sogar beträchtlich die der Mischung 75 % NaCl und 25 % Phosphat. Es muß sich also um eine direkte Wirkung des Alkaloids handeln.

Beim Novocain ist diese Bevorzugung des Zustandes der Phosphat-Bl. nicht so ausgesprochen. Immerhin setzt die Herabsetzung bei derselben Konzentration ein, wie im Kochsalz und Ringer und entspricht hinsichtlich ihrer Höhe der im Kochsalz und ist stärker als die im Ringer. Dementsprechend tritt Spontanhämolyse in allen 3 Suspensionsmedien bei derselben Konzentration ein.

Urethan : pH der 1 % Stammlösungen in : Kochsalz : 6,5 Ringer : 7,0 Phosphat : 7–7,5.

Urethan hat in dieser Gruppe die am wenigsten breite unwirksame Zone zwischen Resistenzherabsetzung und Erhöhung (1 : 2). Erst 0,0056 m ergeben eine Erhöhung und bereits 0,011 m die erste Herabsetzung. Die weitere Abnahme der Resistenz verläuft ebenfalls in flacher Kurve, sodaß erst bei 0,88 m Spontanhämolyse eintritt. Im Ringer liegt die erste Herabsetzung bedeutend später (0,11 m). Der weitere Abfall ist aber steiler, sodaß Spontanhämolyse bei 0,99 m eintritt. Im Phosphat setzt Urethan als einziges aus dieser Gruppe die Resistenz herab, aber auch

das erst kurz vor der hämolytischen Grenzkonzentration, die in diesem Medium bei 0,99 m liegt. Dieser letzte Grenzwert stimmt ziemlich gut mit dem von Haffner überein, der bei ebenfalls gepufferten Blutkörperchen die Hämolyse bei 10 % Urethan = 1,1 m nach 15 Minuten beobachtete. Der Unterschied ist sehr gering, wenn man in Rechnung stellt, daß die Haffnerschen Bl. nicht der erhöhten Temperatur im Brutschrank ausgesetzt waren, sondern bei Zimmertemperatur beobachtet wurden.

Morphin hydrochlor. und Morphin sulphur. : Kochsalz : 6,5 Ringer : 7,0 Phosphat : 7,0.

Da nach den mit den entsprechenden Natriumsalzen gemachten Versuchen der Säurerest keine Rolle spielt, war anzunehmen, daß die Wirkungskurven beider Morphinsalze parallel verlaufen. Das ist aber nicht der Fall. Denn beim Sulphat liegt die anfängliche Resistenzerhöhung bereits bei 0,000066 m während erst 0,00026 m des salzsauren Salzes dieselbe Erhöhung im Kochsalz hervorruft. Der Abstand von der resistenzerhöhenden zu der -herabsetzenden Konzentration ist bei beiden Salzen gleich; denn erst Steigerung auf das 50fache der ersteren (also beim Sulfat 0,0033 und beim Chlorid 0,0135 m) vermag die Resistenz herabzusetzen. Auffällig ist, daß diese erste Herabsetzung beim Sulfat bedeutend kräftiger ist als beim Chlorid. Die Ursache dieser schwächeren Wirkung des Chlorids ist unklar. Auch bezüglich der Wirkung auf Ringer-Bl. nimmt Morphin hydrochlor. eine Sonderstellung ein. Während sonst die Herabsetzung im Ringer erst bei höherer Konzentration einsetzt als im Kochsalz oder wenigstens schwächer ist, beginnt hier die Herabsetzung bereits bei 0,0067 also der Hälfte der im Kochsalz erforderlichen Konzentration.

Zu der nächsten Gruppe kann man Strychnin nitr., Veratrin acet., Strophantin, Coffein und Phenol zusammenfassen. Bei diesen Substanzen ist die anfängliche Resistenzerhöhung bedeutend ausgesprochener als in der vorigen

Gruppe, sie erstreckt sich auch auf einen bedeutend breiteren Konzentrationsbereich. Der wesentlichste Unterschied ist aber, daß die Resistenz der Ringer-Bl. ebenfalls erhöht wird, wenn auch die Erhöhung etwas später einsetzt oder etwas geringer ist. Auf diese Resistenzerhöhung folgt bei Konzentrationssteigerung erst kurz vor der hämolytischen Grenzkonzentration ein plötzlicher Umschlag in eine sehr erhebliche Herabsetzung. Nur Strychnin nitr. zeigt zwischen beiden eine schmale wirkungslose Zone.

Eine Ausnahmestellung in dieser Gruppe nimmt Strophantin insofern ein, als auch Steigerung der Konzentration bis zum 10fachen derjenigen, die bereits eine Resistenzverminderung ergab, Spontanhämolyse nicht herbeiführte, wogegen bei den anderen Giften dieser Gruppe eine sehr geringe Konzentrationssteigerung hierzu genügte. Auch bei dieser Gruppe zeigt es sich, wie schwer die Phosphatblutkörperchen zu beeinflussen sind. Eine Resistenzerhöhung wurde auch hier niemals gefunden, eine Herabsetzung nur beim Phenol kurz vor der hämolytischen Grenzkonzentration.

Veratrin acet.: pH der 1% Stammlösungen in: Kochsalz: 7,0 Ringer: 7,5.
Beim Veratrin tritt die im Kochsalz von 0,00016—0,0016 mol sich gleichbleibende Resistenzerhöhung im Ringer bei etwas höherer Konzentration ein. Die geringe Konzentrationssteigerung bis 0,004 m bringt den Umschlag zur Herabsetzung. Die hämolytische Grenzkonzentration ist im Kochsalz wie auch im Ringer 0,0096 m.

Strophantin: pH der 1% Stammlösungen in: Kochsalz: 7,0 Ringer: 7,0 Phosphat: 7–7,5.
Die Zone der Resistenzerhöhung beim Strophantin ist etwas breiter als beim Veratrin, nämlich von 0,00011—0,0019 m und zwar sowohl im Kochsalz als auch im Ringer. Darauf folgt eine im Kochsalz stärkere Herabsetzung als im Ringer. Die Feststellung der hämolytischen Grenzkonzentration war unmöglich, da sich Strophantin nicht genügend löst.

Strychnin nitr.: pH der 1% Stammlösungen in: Kochsalz: 7,0 Ringer: 7,0.

Strychnin nitr. zeigt von 0,00025 bis 0,00063 m eine völlig gleichmäßige, nicht steigende Erhöhung der Resistenz der Kochsalz- und Ringer-Bl. Bei 0,0012 m ist im Kochsalz bereits der Nullpunkt wieder erreicht, während im Ringer die Erhöhung noch erhalten ist. Bei 0,0063 m ist die Resistenz in beiden Suspensionen herabgesetzt, im Ringer ist die Herabsetzung aber schwächer. Bei 0,012 m hat die Herabsetzung im Kochsalz zugenommen, und im Ringer sogar den bisherigen Rückstand aufgeholt. Durch diesen steileren Abfall im Ringer kommt es auch in beiden Medien bei derselben Konzentration zur Spontanhämolyse. Die Wirkung von Strychnin nitr. auf Phosphatblutkörperchen konnte nicht untersucht werden, da es in Phosphat nicht löslich ist.

Coffein: pH der 1% Stammlösungen in: Kochsalz: 6,5 Ringer: 7,5.

Beim Coffein konnten nur die Konzentrationen von 0,0047 bis 0,026 m untersucht werden, da es sich nicht weiter löst. Innerhalb dieses Bereiches fanden wir im Kochsalz eine langsam steigende Resistenzerhöhung. Ob diese Erhöhung bei Steigerung der Konzentration noch zunimmt oder von einer Herabsetzung abgelöst wird, war aus dem erwähnten Grund nicht festzustellen. Im Ringer setzt die Erhöhung bei derselben Konzentration ein wie im Kochsalz, bleibt bis 0,0026 m gleich und wird bei 0,0047 von einer wirkungslosen Zone abgelöst. Innerhalb des zur Verfügung stehenden Konzentrationsbereiches wurde eine Resistenzherabsetzung auch im Ringer nicht gefunden.

Phenol: pH der 1% Stammlösungen in: Kochsalz: 6,5 Ringer: 7,0 Phosphat: 7,0.

Phenol hat die breiteste resistenzerhöhende Zone aufzuweisen. Sie beginnt bei 0,00026 m und erstreckt sich bis zum 100fachen dieser Konzentration. Im Ringer beginnt sie etwas später und erstreckt sich ebenfalls bis

0,026 m. Bei 0,037 m fanden wir eine beträchtliche Herabsetzung die allerdings kurz vor der hämolytischen Grenzkonzentration (0,053 m) liegt. Im Phosphat finden wir ebenfalls kurz vor der hämolytischen Grenzkonzentration eine beträchtliche Herabsetzung, vorher aber keine Erhöhung.

In der letzten Gruppe stehen Alkohol, Äther und Chloroform. Sie setzen im Kochsalz und Ringer die Resistenz in langsamem Abstieg herab, wobei der Abfall beim Äther steiler ist als beim Alkohol. Im Phosphat sind sie in den entsprechenden Konzentrationen unwirksam. Eine Resistenzerhöhung wurde bei diesen 3 Giften als einzigen unter den untersuchten, auch im Kochsalz nicht gefunden. Wir befinden uns dabei in Übereinstimmung mit Ege, der die gegenteiligen Behauptungen von Arrhenius und Bubanovic, sowie von Knaffl-Lenz auf Grund seiner Untersuchungen als irrtümlich hinstellte. Daß wirklich keine Resistenzerhöhung vorhanden ist, ist als sicher anzunehmen, da gerade bei dieser Gruppe der untersuchte Konzentrationsbereich recht groß ist. Er reicht beim Alkohol von 0,000028—1,48 m, die geringste resistenzherabsetzende Konzentration ist 0,28 m. Äther ist unwirksam von 0,000067—0,2 m. Die erste Herabsetzung liegt bei 0,27 m. Chloroform ist von 0,00009—0,0045 m ebenfalls unwirksam. Um überhaupt zu einer Resistenzherabsetzung zu gelangen, mußte eine gesättigte Lösung hergestellt werden. Als erste war eine 0,25 gesättigte Lösung wirksam, Spontanhämolyse erfolgte bei 0,3 gesättigt.

## VI.

Wie nach der verschiedenen Resistenz der Kochsalz- bezw. Ringer- und Phosphatblutkörperchen zu erwarten war, ist die Giftwirkung am ausgesprochensten bei den ersteren, im Ringer fallen kleine im Kochsalz gefundene Erhöhungen fort, über einen breiteren Konzentrationsbereich sich erstreckende Erhöhungen und alle Herabsetzungen

sind abgeschwächt oder treten erst bei höheren Konzentrationen auf. Bei Phosphatblutkörperchen wurden in den entsprechenden Konzentrationen keine oder doch nur ganz geringe Resistenzherabsetzungen gefunden, Erhöhungen niemals.

Eine Sonderstellung bezüglich ihrer Wirkung auf Phosphat-Bl. nehmen Cocain und Novocain ein, die unter allen untersuchten Giften die einzigen sind, die in einigem Abstand von der hämolytischen Grenzkonzentration die Resistenz auch in diesem Medium herabsetzen. Die Diskussion dieser Versuche führt zu folgenden Anschauungen:

Der Reaktion kommt für die Resistenz der Bl. nicht die ausschlaggebende Rolle zu, die sie nach den anfänglichen Versuchen über den Einfluß der H- und OH-ionen zu spielen schien und die ihr auch frühere Autoren (Haffner, Mond) beimaßen, denn wir haben trotz der mehr sauren Reaktion der Kochsalzsuspensionen gerade in diesem Medium recht beträchtliche Resistenzerhöhungen nachweisen können.

Die durch den Giftzusatz bedingte Hypertonie kann man nicht zur Erklärung der beobachteten Resistenzerhöhungen heranziehen, da ja in den Konzentrationen, die für die Hypertonieresistenz in Frage kommen, niemals Resistenzerhöhungen sondern immer Herabsetzungen beobachtet wurden. Es scheint uns vielmehr, daß die durch ganz niedrige Konzentrationen im Kochsalz hervorgerufenen Resistenzerhöhungen auf Veränderungen der Oberfläche der in diesem Medium aufgeschwemmten Bl. beruhen. Hamburger und seine Schüler, vor allem Brinkmann haben wiederholt darauf hingewiesen, daß die Zelloberflächen der roten Blutkörperchen durch das Waschen mit nicht physiologischen Flüssigkeiten stark verändert werden. Diese geschädigten Oberflächen mit erhöhter Spannung binden nun oberflächenaktive Stoffe besonders intensiv und scheinbar unspezifisch. Diese Annahme wird gestützt durch folgende Versuche: Verdünnt man die Stoffe der

3. Gruppe, die die Resistenz in höheren Konzentrationen und innerhalb eines ziemlich breiten Konzentrationsbereichs erhöhen und zwar in Kochsalz und im Ringer, so findet man jenseits einer ziemlich breiten unwirksamen Zone wiederum eine Resistenzerhöhung der Kochsalz-Bl. Es liegen also mit steigender Konzentration folgende Wirkungen vor: Resistenzerhöhung, Unwirksamkeit, wiederum Erhöhung, und schließlich Herabsetzung vor der Hämolyse.

Hier scheint uns also die erste Erhöhung am besten unspezifisch als Verbesserung der veränderten Oberfläche aufgefaßt werden zu können.

*Tabelle XI.*

| Substanz | 1. Erhöhung | 2. Erhöhung | Herabsetzung |
|---|---|---|---|
| Veratrin acet. | 0,000005 m | 0,0016 m | 0,004 m |
| Strophantin | 0,000025 | 0,0029 | 0,0058 |
| Strychnin nitr. | 0,000003 | 0,00063 | 0,0063 |

Die nebenstehende Tabelle XII enthält nunmehr eine Zusammenstellung der durch die Einwirkung der Gifte gefundenen Volumänderungen der Bl. Da die einzelnen Röhrchen nicht gleich waren, hat die Anführung der abgelesenen Zahlen keinen Wert; wir müßten sie auf die in einem Röhrchen abgelesenen Werte umrechnen; statt dessen halten wir es für vorteilhafter auch hier gleich auf 100 umzurechnen, wie das auf Seite 5 auseinandergesetzt ist, wo wir auch das Nötige über die Fehlergrenzen gesagt haben.

Man sieht hieraus, daß, wie die Resistenz, so auch die Volumina der Kochsalz-Bl. sich am leichtesten beeinflussen lassen; im Ringer entsprechen die Volumänderungen denen im Kochsalz, sind aber immer etwas schwächer oder treten erst bei höherer Konzentration ein; im Phosphat wurden niemals Veränderungen gefunden, auch beim Co-

*Tabelle XII.*

| Konzentration mol | Volumen in NaCl | Ringer | Phosphat |
|---|---|---|---|
| **Urethan** | | | |
| 0,0056 | 96,7 | | |
| 0,011 | 100 | | |
| 0,56 | 103,3 | | |
| **Alkohol** | | | |
| 0,285 | 104,5 | 102,5 | 100 |
| 0,57 | 106,8 | 105,0 | 100 |
| **Äther** | | | |
| 0,135 | 100 | | |
| 0,27 | 104,5 | | |
| **Chloroform** | | | |
| 0,05 ges. | 100 | | |
| 0,25 ges. | 104,5 | | |
| **Pilocarpin hydrochlor.** | | | |
| 0,00041 | 103,0 | | 100 |
| 0,0205 | 111,7 | | 100 |
| **Pilocarpin nitr.** | | | |
| 0,00037 | 106,3 | | |
| 0,018 | 118,8 | | |
| **Morphin. hydrochlor.** | | | |
| 0,00026 | 93,3 | | 100 |
| 0,0135 | 100 | | 100 |
| **Morphin. sulfur.** | | | |
| 0,000066 | 93,8 | | |
| 0,0033 | 100 | | |
| **Nicotin tartar.** | | | |
| 0,000005 | 100 | | |
| 0,0002 | 113,3 | | |

| Konzentration mol | Volumen in NaCl | Ringer | Phosphat |
|---|---|---|---|
| **Strophantin** | | | |
| 0,000117 | 100 | | |
| 0,0058 | 102,3 | | |
| **Phenol** | | | |
| 0,0106 | 100 | 100 | 100 |
| 0,0371 | 106,7 | 105 | 100 |
| **Veratrin acet.** | | | |
| 0,0016 | 103,6 | | |
| 0,008 | 92,9 | | |
| **Strychnin nitr.** | | | |
| 0,00063 | 103,3 | 100 | |
| 0,0063 | 106,7 | | |
| 0,0126 | | 105 | |
| **Histamin hydrochlor.** | | | |
| 0,000035 | 107,1 | | |
| 0,0007 | 110,7 | | |
| **Atropin sulfur.** | | | |
| 0,00072 | 105,9 | | |
| 0,0072 | 103,0 | | |
| **Cocain hydrochlor.** | | | |
| 0,0015 | 100 | | |
| 0,0075 | 106,7 | | 100 |
| 0,015 | 100 | | 100 |
| **Novocain** | | | |
| 0,009 | 100 | | 100 |
| 0,018 | 103,8 | | 100 |
| **Coffein** | | | |
| 0,00047 | 100 | 100 | |
| 0,0265 | 100 | 100 | |

cainum hydrochloricum und beim Novocain nicht. In der folgenden Tabelle XIII sind nunmehr für jede Substanz Resistenz- und Volumänderungen in gleichen Konzentrationen nebeneinander angeführt.

*Tabelle XIII.*

| Substanz | Resist. | Vol. |
|---|---|---|
| Urethan | + | — |
| | — | 0 |
| | — — | + |
| Alkohol | — | + |
| | — — | + + |
| Äther | — | + |
| Chloroform | — | + |
| Pilocarpin hydrochl. | — | + |
| | — — | + + |
| Pilocarpin nitr. | — | + |
| | — — | + + |
| Morphin hydrochlor | + | — |
| | — | 0 |
| Morphin sulfur. | + | — |
| | — | 0 |
| Nicotin tartar. | + | 0 |
| | — | + |
| Strophantin | + | 0 |
| | — | + |
| Phenol | + | 0 |
| | + + | 0 |
| | — | + |
| Veratrin. acet. | + | + |
| | — | — |
| Strychnin nitr. | + | + |
| | — | + |
| Histamin hydrochlor | + | + |
| | — | + |
| Atropin sulfur. | + | + |
| | — | + |
| Cocain hydrochlor. | 0 | 0 |
| | — | + |
| | — — | 0 |
| Novocain | — | 0 |
| | — — | + |
| Coffein | + | 0 |
| | + + | 0 |

Resistenzherabsetzung geht also fast immer mit einer Volumzunahme einher, nur Veratrinum acet. macht hiervon eine Ausnahme. Diesen Zusammenhang

kann man sich wohl als ein Aufquellen der Bl. durch Wasseraufnahme als Anfangsstadium der Hämolyse erklären.

Resistenzerhöhung ist gelegentlich von einer Volumabnahme begleitet, z. B. beim Urethan und beim Morphin. Beim Nikotin, Phenol, Strophantin, Koffein wurde trotz vorhandener Resistenzerhöhung keine Volumänderung gefunden.

Bei Veratrin, Strychnin, Histamin fanden wir, daß die Resistenzerhöhung mit Volumzunahme einhergeht.

Mit Volumabnahme — oder keiner Volumänderung — einhergehende Resistenzerhöhung der Bl. müssen wir wohl nach Handovsky als durch Verfestigung der Bl.-Kolloide hervorgerufen ansehen; Resistenzerhöhung und Volumzunahme bei den zuletzt genannten Substanzen müßten wir nach demselben Autor als eine partielle Verfestigung auffassen, die ein Eindringen von Wasser — nur darum kann es sich wohl bei der Volumvermehrung handeln — begünstigt. Kolloidchemisch würde der erste Vorgang einer Gelatinierung der gesamten Zelle, der andere einer partiellen Koagulation entsprechen.

Aus unseren Versuchen geht hervor:

1. daß die einzelnen untersuchten Substanzen, durchweg Substanzen von beträchtlicher pharmakologischer Wirksamkeit, auf das gleiche biologische Kolloidsystem verschieden einwirken, je nachdem in welchem Zustand sich das letztere befindet.

2. Daß den einzelnen Substanzen auch charakteristische kolloidchemische Wirkungen auf Zellen zukommen, deren Kenntnis bei dem heutigen Stande unseres Wissens über die Wirkungsmechanismen mit der Kenntnis irgend welcher chemischer Gruppen in ihrem Molekül als gleichbedeutend angesehen werden muß.

## VII.

In der folgenden Tabelle XIV sind die Versuchsprotokolle über die Resistenzbestimmungen der Bl. mit den verschiedenen Substanzen in den einzelnen Medien zusammengestellt.

*Tabelle XIV.*

| Substanz und mol. Konzentration | Resistenzgrenze in | | |
|---|---|---|---|
| | Na Cl | Ringer | Phosphat |
| **Nicotin tartar.** | | | |
| 0,000001 | 0,081 | 0,069 | |
| 0,000005 | 0,078 | 0,069 | |
| 0,00001 | 0,081 | 0,069 | |
| 0,00005 | 0,087 | 0,072 | |
| 0,0001 | | 0,075 | |
| 0,0002 | 0,099 | | |
| 0,0005 | | 0,087 | |
| 0,002 | 0,15 | 0,15 | |
| **Histamin hydrochlor.** | | | |
| 0,000035 | 0,078 | | |
| 0,00017 | 0,081 | | |
| 0,00035 | 0,084 | | |
| 0,0007 | 0,087 | | |
| 0,007 | 0,15 | | |
| **Pilocarpin hydrochlor.** | | | |
| 0,00000205 | 0,0795 | 0,069 | |
| 0,0000041 | | 0,069 | |
| 0,0000102 | 0,081 | 0,069 | |
| 0,0000205 | | 0,069 | 0,051 |
| 0,000041 | 0,081 | 0,069 | 0,051 |
| 0,00041 | 0,084 | 0,0705 | 0,051 |
| 0,0041 | 0,093 | 0,081 | 0,051 |
| 0,0102 | 0,096 | 0,0825 | 0,051 |
| 0,0205 | 0,0975 | 0,087 | 0,0525 |
| 0,164 | 0,15 | 0,15 | 0,15 |

| Substanz und mol. Konzentration | Resistenzgrenze in | | |
|---|---|---|---|
| | Na Cl | Ringer | Phosphat |
| **Pilocarpin nitr.** | | | |
| 0,0000018 | 0,0795 | | |
| 0,0000092 | 0,081 | | |
| 0,00037 | 0,084 | | |
| 0,0037 | 0,090 | | |
| 0,0092 | 0,096 | | |
| 0,018 | 0,099 | | |
| 0,112 | 0,15 | | |
| **Cocain hydrochlor.** | | | |
| 0,00003 | | 0,069 | 0,051 |
| 0,00015 | 0,078 | 0,069 | 0,051 |
| 0,00075 | 0,081 | 0,069 | 0,051 |
| 0,0015 | 0,081 | 0,069 | 0,054 |
| 0,0075 | 0,084 | 0,0705 | 0,063 |
| 0,015 | 0,093 | 0,0795 | 0,078 |
| 0,12 | | 0,15 | |
| 0,15 | 0,15 | | |
| **Novocain** | | | |
| 0,00018 | 0,078 | 0,069 | 0,051 |
| 0,00091 | 0,081 | 0,069 | 0,051 |
| 0,0018 | 0,081 | 0,069 | 0,051 |
| 0,0091 | 0,084 | 0,069 | 0,0525 |
| 0,018 | 0,0855 | 0,072 | 0,0555 |
| 0,33 | 0,15 | 0,15 | 0,15 |

*Tabelle XIV* (Fortsetzung).

| Substanz und mol. Konzentration | Resistenzgrenze in | | |
|---|---|---|---|
| | Na Cl | Ringer | Phosphat |
| **Urethan** | | | |
| 0,00011 | | 0,069 | |
| 0,00056 | | 0,069 | |
| 0,0011 | 0,081 | 0,069 | 0,051 |
| 0,0028 | 0,081 | | |
| 0,0056 | 0,078 | 0,069 | |
| 0,011 | 0,084 | 0,069 | 0,051 |
| 0,056 | 0,084 | 0,069 | 0,051 |
| 0,11 | | 0,0705 | |
| 0,56 | 0,099 | 0,087 | 0,054 |
| 0,88 | 0,15 | | |
| 0,99 | | 0,15 | 0,15 |
| **Morphin. hydrochlor.** | | | |
| 0,00013 | | 0,069 | |
| 0,00026 | 0,078 | 0,069 | 0,051 |
| 0,00067 | | 0,069 | |
| 0,0013 | | 0,069 | |
| 0,0026 | | 0,069 | |
| 0,0067 | | 0,072 | |
| 0,013 | 0,084 | 0,075 | 0,051 |
| **Morphin. sulfur.** | | | |
| 0,000066 | 0,078 | | 0,051 |
| 0,00066 | 0,081 | | |
| 0,0016 | 0,081 | | |
| 0,0033 | 0,090 | | 0,051 |

| Substanz und mol. Konzentration | Resistenzgrenze in | | |
|---|---|---|---|
| | Na Cl | Ringer | Phosphat |
| **Veratrin acet.** | | | |
| 0,00016 | 0,078 | 0,069 | |
| 0,0016 | 0,078 | 0,066 | |
| 0,004 | 0,111 | 0,099 | |
| 0,008 | 0,135 | 0,12 | |
| 0,0096 | 0,15 | 0,15 | |
| **Strophantin** | | | |
| 0,000117 | 0,078 | 0,0675 | 0,051 |
| 0,00117 | 0,078 | 0,066 | 0,051 |
| 0,0029 | 0,078 | 0,066 | 0,051 |
| 0,0058 | 0,087 | 0,072 | 0,051 |
| **Strychnin nitr.** | | | |
| 0,00025 | 0,078 | 0,066 | |
| 0,00063 | 0,078 | 0,066 | |
| 0,0012 | 0,081 | 0,066 | |
| 0,0063 | 0,09 | 0,0735 | |
| 0,012 | 0,093 | 0,081 | |
| 0,0504 | 0,15 | 0,15 | |
| **Coffein** | | | |
| 0,000265 | | 0,069 | |
| 0,00047 | 0,078 | 0,066 | |
| 0,00265 | | 0,066 | |
| 0,0047 | | 0,069 | |
| 0,013 | | 0,069 | |
| 0,0265 | 0,075 | 0,069 | |

*Tabelle XIV* (Fortsetzung).

| Substanz und mol. Konzentration | Resistenzgruppe in | | |
|---|---|---|---|
| | NaCl | Ringer | Phosphat |
| **Phenol** | | | |
| 0,000106 | | 0,069 | 0,051 |
| 0,000265 | 0,0795 | 0,069 | 0,051 |
| 0,00053 | | 0,0675 | 0,051 |
| 0,00106 | 0,078 | 0,066 | 0,051 |
| 0,0106 | 0,075 | 0,0645 | 0,051 |
| 0,0265 | 0,075 | 0,063 | 0,051 |
| 0,0371 | 0,087 | 0,0735 | 0,069 |
| 0,053 | 0,15 | 0,15 | 0,135 |
| 0,0636 | | | 0,15 |
| **Atropin sulfur.** | | | |
| 0,000072 | 0,075 | 0,0645 | |
| 0,00072 | 0,078 | 0,066 | |
| 0,0018 | 0,081 | 0,069 | |
| 0,0036 | 0,081 | 0,069 | |
| 0,0072 | 0,108 | 0,090 | |
| 0,072 | 0,15 | 0,15 | |

| Substanz und mol. Konzentration | Resistenzgrenze in | | |
|---|---|---|---|
| | NaCl | Ringer | Phosphat |
| **Äther** | | | |
| 0,135 | 0,081 | | |
| 0,2 | 0,081 | | |
| 0,27 | 0,09 | | |
| 0,303 | 0,15 | | |
| **Alkohol** | | | |
| 0,0114 | 0,081 | 0,069 | 0,051 |
| 0,0285 | 0,081 | | |
| 0,057 | 0,081 | 0,069 | 0,051 |
| 0,114 | 0,081 | 0,069 | 0,051 |
| 0,285 | 0,084 | 0,0705 | 0,051 |
| 0,57 | 0,0885 | 0,072 | 0,051 |
| 1,482 | 0,15 | | |
| 1,596 | | 0,15 | 0,15 |
| **Chloroform** | | | |
| 0,05 ges. | 0,081 | | |
| 0,125 ges. | 0,081 | | |
| 0,25 ges. | 0,087 | | |
| 0,3 ges. | 0,15 | | |

## Literatur.


Arrhenius u. Bubanovic, zit. nach Knaffl-Lenz.

Brinkmann, Arch. nèerl. de physiol. **6**, 1922; daselbst ältere Literatur.

Ege, Bioch. Ztschr. **112**; **113**; **115**; **129**; **130**.

Haffner, Arch. ges. Physiol. **179**, 1920; **196**, 1922.

Handovsky, Leitfaden der Kolloidchemie f. Biol. u. Med., 2. Aufl. 1925, S. 182 ff. 206 ff.

Jodlbauer u. Haffner, Arch. ges. Physiol. **179**, 1920; **189**, 1921.

Knaffl-Lenz, Arch. ges. Physiol. **171**, 1918.

Laves, Bioch. Ztschr. **161**, 1925.

Mond, Arch. ges. Physiol. **208**, 1925.